

SAŽETAK KARAKTERISTIKA LEKA

1. IME LEKA

Copegus[®], 200 mg, film tablete

INN: ribavirin

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna film tableta sadrži 200 mg ribavirina.

Za listu svih pomoćnih supstanci, videti odeljak 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Film tableta.

Ravne, ovalne film tablete svetloružičaste boje sa utisnutom oznakom „RIB” i „200” sa jedne i „ROCHE” sa druge strane tablete.

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

Lek Copegus je indikovano, u kombinaciji sa drugim lekovima, za terapiju hroničnog hepatitisa C (engl. *chronic hepatitis C*, CHC).

4.2. Doziranje i način primene

Terapiju treba da započne i prati lekar sa iskustvom u terapiji hroničnog hepatitisa C.

Za dodatne informacije pročitajte i Sažetak karakteristika leka za lekove koji se koriste u kombinaciji sa lekom Copegus za terapiju hepatitisa C.

Način primene

Lek Copegus, film tablete, se primenjuju oralno u dve podeljene doze uz hranu (ujutru i uveče). S obzirom na teratogeni potencijal ribavirina, tablete se ne smeju mrviti niti lomiti.

Doziranje

Doza koju treba primeniti

Doza leka Copegus zavisi od telesne mase pacijenta, virusnog genotipa i leka koji se koristi u kombinaciji (videti Tabelu 1). Lek Copegus, film tablete, se primenjuju oralno u dve podeljene doze uz hranu (ujutru i uveče).

Lek koji se koristi u kombinaciji	Dnevna doza leka Copegus	Broj tableta od 200 mg
Direktno delujući antivirusni (engl. <i>direct acting antivirals</i> , DAA)	<75 kg = 1000 mg ≥75 kg = 1200 mg	5 x 200 mg (2 ujutru, 3 uveče) 6 x 200 mg (3 ujutru, 3 uveče)
Peginterferon alfa-2a sa DAA	<75 kg = 1000 mg ≥75 kg = 1200 mg	5 x 200 mg (2 ujutru, 3 uveče) 6 x 200 mg (3 ujutru, 3 uveče)

Peginterferon alfa-2a bez DAA	Genotip 2/3 kod prethodno nelečenih pacijenata Genotip 2/3/4 kod koinfekcije HIV virusom 800 mg	- - 4 x 200 mg (2 ujutru, 2 uveče)
	Genotip 1/4 Genotip 2/3 kod lečenih pacijenata Genotip 1 kod koinfekcije HIV virusom <75 kg = 1000 mg ≥75 kg = 1200 mg	- 5 x 200 mg (2 ujutru, 3 uveče) 6 x 200 mg (3 ujutru, 3 uveče)
Interferon alfa-2a bez DAA	<75 kg = 1000 mg ≥75 kg = 1200 mg	5 x 200 mg (2 ujutru, 3 uveče) 6 x 200 mg (3 ujutru, 3 uveče)
Peginterferon alfa-2b sa ili bez DAA	<65 kg = 800 mg 65 – 80 kg = 1000 mg 81 – 105 kg = 1200mg >105 kg = 1400 mg	4 x 200 mg (2 ujutru, 2 uveče) 5 (2 ujutru, 3 uveče) <u>6 (3 ujutru, 3 uveče)</u> <u>7 (3 ujutru, 4 uveče)</u>

Dužina trajanja terapije

Trajanje terapije zavisi od vrste leka koji se kombinuje sa lekom Copegus i može zavistiti od nekoliko karakteristika samog pacijenta ili virusa, uključujući genotip, prisutne koinfekcije, prethodne terapije kao i odgovora tokom terapije.

Pogledajte Sažetak karakteristika leka koji se koristi u kombinaciji sa lekom Copegus.

Prilagođavanje doze u slučaju neželjene reakcije

Prilagođavanje doze leka Copegus zavisi od leka sa kojim se kombinuje.

Ukoliko kod pacijenta dođe do pojave teške neželjene reakcije, koja je potencijalno u vezi sa upotrebom leka ribavirin, doza ribavirina mora da se modifikuje ili da se lek u potpunosti isključi, ukoliko je to potrebno, dok neželjena reakcija ne prođe ili se intenzitet ne smanji. U Tabeli 2 su date preporuke za prilagođavanje doze i prekid terapije na osnovu koncentracije hemoglobina i kardiološkog statusa pacijenta.

Tabela 2. Uputstva za prilagođavanje doze u cilju kontrole anemije nastale usled lečenja ribavirinom

Laboratorijske vrednosti	Smanjiti dozu leka Copegus do [1], [2] ako je:	Obustaviti primenu leka Copegus ako je:
--------------------------	------------------------------------------------	-----------------------------------------

Hemoglobin kod pacijenata koji nemaju kardiološke bolesti	<10 g/dL	<8,5 g/dL
Hemoglobin kod pacijenata koji imaju istoriju stabilne kardiološke bolesti	smanjenje hemoglobina ≥ 2 g/dL tokom bilo kog perioda od 4 nedelje tokom lečenja (trajno smanjenje doze)	<12 g/dL uprkos primene smanjene doze u periodu od 4 nedelje

[1] Za pacijente koji primaju dozu od 1000 mg (<75 kg) ili 1200 mg (>75 kg), doza leka Copegus treba da se smanji na 600 mg/dan (primenjena kao 1 tableta od 200 mg ujutru i 2 tablete od 200 mg uveče). Ukoliko se neželjene pojave povuku, može se početi sa dozom od 600 mg dnevno, koja se može povećati na 800 mg dnevno, prema odluci lekara. Međutim, vraćanje na veće doze se ne preporučuje.

[2] Kod pacijenata koji primaju dozu od 800 mg (<65 kg) - 1000 mg (65-80 kg) - 1200 mg (81-105 kg) ili 1400 mg (>105 kg), prvo smanjenje doze leka Copegus treba da bude za 200 mg dnevno (sem kod pacijenata koji primaju dozu od 1400 mg, kod njih bi smanjenje doze trebalo da bude za 400 mg dnevno). Ukoliko je neophodno, drugo smanjenje doze leka Copegus je za još dodatnih 200 mg dnevno. Pacijenti kod kojih je doza leka Copegus smanjena na 600 mg dnevno dobijaju jednu tabletu leka od 200 mg ujutru i 2 tablete leka od 200 mg uveče.

Pročitajte Sažetak karakteristika leka za peginterferon alfa ili interferon alfa zbog informacije o prilagođavanju doze i/ili prekidu terapije u slučaju pojave ozbiljnih neželjenih reakcija potencijalno povezanih sa terapijom tim lekovima.

Posebne populacije

Primena leka kod pacijenata sa oštećenjem funkcije bubrega: Preporučeni režim doziranja ribavirina (prilagođen za telesnu masu, gde je granična vrednost 75 kg) dovodi do znatnog povećanja koncentracija ribavirina u plazmi kod pacijenata sa oštećenjem funkcije bubrega. Ukupnu dnevnu dozu leka Copegus potrebno je smanjiti kod pacijenata sa vrednostima klirensa kreatinina manjim ili jednakom 50 mL/min, na način kako je prikazano u Tabeli 3 (videti takođe odeljak 5.2).

Tabela 3 Prilagođavanje doze kod pacijenata sa oštećenjem funkcije bubrega	
Klirens kreatinina	Dnevna doza leka Copegus
30 do 50 mL/min	Naizmenična primena doze, 200 mg i 400 mg svakog drugog dana
Manje od 30 mL/min	200 mg dnevno
Hemodijaliza	200 mg dnevno

Terapiju treba započeti (ili nastaviti ako tokom terapije nastane oštećenje funkcije bubrega) uz maksimalan oprez i intenzivno praćenje koncentracija hemoglobina, sa primenom korektivnih mera, ako bude neophodno, tokom celog terapijskog perioda (videti odeljak 4.4).

Ukoliko dođe do pojave teških neželjenih reakcija ili razvoja abnormalnih vrednosti laboratorijskih testova, treba prekinuti terapiju lekom Copegus, ukoliko je to neophodno, dok se neželjene reakcije ne povuku ili se ne smanji njihova težina. Ukoliko se intolerancija nastavi i nakon ponovnog uključivanja terapije lekom Copegus, terapiju treba prekinuti. Nema dostupnih podataka za pedijatrijsku populaciju sa oštećenjem funkcije bubrega.

Primena leka kod pacijenata sa oštećenjem funkcije jetre: Funkcija jetre ne utiče na farmakokinetiku ribavirina (videti odeljak 5.2). Prema tome, nikakvo prilagođavanje doze leka Copegus nije potrebno kod pacijenata sa oštećenjem funkcije jetre.

Primena leka kod pacijenata starijih od 65 godina: Izgleda da nema značajne povezanosti godina starosti pacijenata sa farmakokinetikom ribavirina. Međutim, kao i kod mlađih pacijenata, pre primene leka Copegus mora se proveriti bubrežna funkcija.

Primena leka kod pacijenata mlađih od 18 godina: Terapija lekom Copegus se ne preporučuje kod dece i adolescenata (mlađih od 18 godina), usled nedovoljno podataka o bezbednosti i efikasnosti primene ribavirina u kombinaciji sa drugim lekovima za terapiju hepatitisa C. Dostupni su samo ograničeni podaci o bezbednosti i efikasnosti kod dece i adolescenata (6-18 godina) u kombinaciji sa peginterferonom alfa-2a. Neophodna je procena koristi i rizika upotrebe leka Copegus kod dece, u svakom pojedinačnom slučaju (videti odeljak 4.4).

4.3. Kontraindikacije

Primena leka Copegus je kontraindikovana u sledećim situacijama:

- Preosetljivost na ribavirin ili na bilo koju od pomoćnih supstanci navedenih u odeljku 6.1.
- Trudnice (videti odeljak 4.4). Lek Copegus se ne sme primeniti dok se ne dobije negativan test na trudnoću neposredno pred započinjanje terapije.
- Žene koje doje (videti odeljak 4.6).
- Istorija prethodne teške srčane bolesti, uključujući i nestabilne ili nekontrolisane kardiološke bolesti, u prethodnih šest meseci.
- Hemoglobinopatije (npr. talasemija, anemija srpastih ćelija).

Pročitajte i Sažetak karakteristika leka za lekove koji se koriste u kombinaciji sa lekom Copegus radi informacija o kontraindikacijama vezanim za te lekove.

4.4. Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka

Lek Copegus se ne sme primenjivati kao monoterapija.

Kombinovana terapija ribavirina i (peg)interferona alfa

Postoji nekoliko teških neželjenih reakcija koje su u vezi sa kombinovanom terapijom ribavirina i (peg)interferona alfa. To su:

- Ozbiljne posledice za centralni nervni sistem i psihijatrijski poremećaji (kao što su depresija, samoubilačke ideje, pokušaj samoubistva, agresivno ponašanje i dr.)
- Teški poremećaji vida.
- Dentalni i periodontalni poremećaji.
- Inhibicija rasta kod dece i adolescenata koja kod nekih pacijenata može biti ireverzibilna.

Pre početka terapije pročitajte i Sažetak karakteristika leka za (peg)interferon alfa za detalje o preporučenom praćenju i terapiji ovih neželjenih reakcija.

Teratogeni rizik: videti odeljak 4.6.

Pre započinjanja terapije ribavirinom, lekar mora detaljno da obavesti pacijenta o teratogenim rizicima koje nosi ribavirin, neophodnosti efektivne i kontinuirane kontracepcije, mogućnosti da kontraceptivne metode ne budu efikasne i mogućim posledicama trudnoće tokom terapije ribavirinom. Za laboratorijsko praćenje trudnoće molimo pogledajte deo Laboratorijski testovi.

Karcinogenost: Ribavirin je mutagen u nekim *in vivo* i *in vitro* testovima genotoksičnosti. Ne može se isključiti potencijalno karcinogeno dejstvo ribavirina (videti odeljak 5.3).

Hemoliza i kardiovaskularni sistem: Smanjenje koncentracija hemoglobina na <10 g/dL zabeleženo je kod najviše 15% pacijenata koji su lečeni lekom Copegus u dozi od 1000/1200 mg tokom 48 nedelja u kombinaciji sa peginterferonom alfa-2a i do 19% pacijenata koji su ga dobijali u kombinaciji sa interferonom alfa-2a. Kada je lek Copegus 800 mg kombinovan sa peginterferonom alfa-2a tokom 24 nedelje, 3% pacijenata je imalo smanjenje koncentracija hemoglobina na <10 g/dL. Rizik od razvoja anemije je veći kod žena. Iako ribavirin nema direktnog kardiovaskularnog dejstva, anemija koja se javlja prilikom lečenja lekom Copegus može da dovede do pogoršanja srčane funkcije, ili pogoršavanja simptoma koronarne bolesti, ili i jednog i drugog. Prema tome, lek Copegus se mora davati oprezno pacijentima koji već pate od srčanih bolesti. Kardiološki status se mora proceniti pre započinjanja terapije i pratiti klinički tokom same terapije. Ako dođe do pogoršanja, terapiju treba obustaviti (videti odeljak 4.2). Pacijenti sa istorijom kongestivne srčane insuficijencije, infarkta miokarda i/ili prethodnih ili trenutnih aritmijskih poremećaja moraju se

pažljivo pratiti. Preporučuje se da se kod pacijenata koji već imaju kardiološke abnormalnosti radi elektrokardiogram pre i tokom ciklusa terapije. Srčane aritmije (prvenstveno supraventrikularne) obično reaguju na konvencionalnu terapiju, ali može biti potreban i prekid terapije.

U literaturi su prijavljeni slučajevi pancitopenije i supresije koštane srži koji se javljaju unutar 3 do 7 nedelja nakon primene ribavirina i peginterferona zajedno sa azatioprinom. Ova mijelotoksičnost je reverzibilnog karaktera i povlači se za 4 do 6 nedelja nakon obustave antivirusne terapije za HCV i pratećeg azatioprina i nije se javljala nakon ponovnog uvođenja ili primene ovih lekova kao monoterapije (videti odeljak 4.5).

Kombinovana terapija lekom Copegus i peginterferonom alfa-2a kod pacijenata sa hroničnim hepatitisom C, koji prethodno nisu odgovorili na terapiju, nije adekvatno ispitivana u grupi pacijenata koji su prekinuli terapiju zbog pojave hematoloških neželjenih događaja. Lekari koji razmatraju terapiju ovih pacijenata treba pažljivo da procene rizike u odnosu na koristi od ponovne terapije.

Akutna preosetljivost: Ako se razvije akutna reakcija preosetljivosti (npr. urtikarija, angioedem, bronhokonstrikcija, anafilaksa), lek Copegus se mora odmah obustaviti i mora se uvesti odgovarajuća medikamentozna terapija. Prolazni osip ne iziskuje prekid terapije.

Funkcija jetre: Kod pacijenata koji razvijaju dokaze o hepatičkoj dekompenzaciji tokom terapije, primenu leka Copegus u kombinaciji sa drugim lekovima treba obustaviti. Kada je povećanje vrednosti ALT progresivno i klinički značajno, uprkos smanjenju doze, ili je praćeno povećanim koncentracijama direktnog bilirubina, terapiju treba prekinuti.

Oštećenje funkcije bubrega: Farmakokinetika ribavirina je izmenjena kod pacijenata sa poremećajem funkcije bubrega zbog smanjenja klirensa kod tih pacijenata. Prema tome, preporučuje se da se bubrežna funkcija procenjuje kod svih pacijenata pre uvođenja leka Copegus, preporučljivo je određivanjem klirensa kreatinina pacijenata. Značajno povećanje koncentracija ribavirina u plazmi viđa se kod pacijenata sa serumskim kreatininom >2 mg/dL ili klirensom kreatinina <50 mL/minut, zbog toga se kod ovih pacijenata preporučuje prilagođavanje doze leka Copegus (videti odeljke 4.2 i 5.2).

Tokom terapije treba intenzivno pratiti koncentracije hemoglobina i po potrebi preduzeti korektivne mere (videti odeljak 4.2).

Transplantacija: Bezbednost i efikasnost terapije peginterferonom alfa-2a i lekom Copegus nije još utvrđena kod pacijenata sa transplantiranom jetrom i transplantiranim drugim organima. Odbacivanje grafta nakon transplantacije jetre i bubrega je prijavljeno kod monoterapije peginterferonom alfa-2a ili u kombinaciji sa lekom Copegus.

Istovremena infekcija HIV-om i HCV-om: Pažljivo pročitajte Sažetke karakteristika lekova za antiretrovirusne lekove koji se uzimaju istovremeno sa HCV terapijom da biste bili svesni toksičnih specifičnosti i načina zbrinjavanja za svaki lek, kao i potencijala za preklapanje toksičnosti ribavirina i drugih lekova. U studiji NR 15961, kod pacijenata koji su istovremeno lečeni sa stavudinom i interferonom uz ribavirin ili bez njega, incidencija pankreatitisa i/ili laktoacidoze bila je 3% (12/398).

Pacijenti sa hroničnim hepatitisom C i HIV koinfekcijom koji primaju visoko aktivnu antiretrovirusnu terapiju (engl. *Highly Active Anti-Retroviral Therapy*, HAART) mogu biti izloženi povećanom riziku od ozbiljnih neželjenih dejstava (npr. laktoacidoze, periferne neuropatije, pankreatitisa).

Pacijenti koinficirani HIV/HCV i uznapredovalom cirozom koji primaju HAART, mogu takođe biti izloženi i povećanom riziku od hepatičke dekompenzacije i moguće smrti ako budu lečeni lekom Copegus u kombinaciji sa interferonima. U referentne vrednosti kod koinficiranih pacijenata sa cirozom koje mogu biti povezane sa hepatičkom dekompenzacijom spadaju: povećane koncentracije bilirubina u serumu, smanjenje koncentracije hemoglobina, povećane vrednosti alkalne fosfataze ili smanjen broj trombocita, kao i terapija didanozinom (ddI). Prema tome, treba biti oprezan kada se dodaje peginterferon alfa-2a i lek Copegus uz terapiju HAART (videti odeljak 4.5).

Istovremena primena ribavirina i zidovudina se ne preporučuje zbog povećanog rizika od anemije (videti odeljak 4.5).

Tokom terapije pacijenata inficiranih HIV/HCV treba pažljivo pratiti znake i simptome pojave hepatičke dekompenzacije (uključujući ascites, encefalopatiju, krvarenje iz variksa jednjaka, poremećaj sintetske funkcije jetre; npr. *Child-Pugh* skor 7 ili veći). *Child-Pugh* skor može biti izmenjen zbog faktora zavisnih od terapije (tj. indirektna hiperbilirubinemija, smanjen albumin) i nije obavezno povezan sa hepatičkom dekompenzacijom. Terapiju lekom Copegus sa drugim lekovima treba odmah prekinuti kod pacijenata kod kojih je došlo do hepatičke dekompenzacije.

Istovremena primena leka Copegus sa didanozinom se ne preporučuje zbog rizika od mitohondrijalne toksičnosti (videti odeljak 4.5). Štaviše, istovremenu primenu leka Copegus i stavudina treba izbegavati kako bi se ograničio rizik od preklapanja mitohondrijalne toksičnosti.

Laboratorijski testovi: Standardni hematološki testovi i biohemija krvi (kompletna krvna slika i diferencijalna slika, broj trombocita, elektroliti, glukoza, kreatinin u serumu, funkcionalni testovi jetre, mokraćna kiselina) moraju se uraditi kod svih pacijenata pre nego što se terapija započne. Prihvatljive referentne vrednosti koje se mogu smatrati smernicama pre uvođenja leka Copegus su:

Hemoglobin ≥ 12 g/dL (žene); ≥ 13 g/dL (muškarci)

Kod pacijenata inficiranih HIV/HCV, postoje ograničeni podaci o efikasnosti i bezbednosti kod ispitanika sa brojem CD4 ispod 200 ćelija/mikrolitru. Prema tome, potreban je oprez kod pacijenata koji imaju mali broj CD4.

Laboratorijsku procenu treba sprovoditi druge i četvrte nedelje terapije, i potom periodično kako je klinički primereno.

Žene u reproduktivnom periodu: Žene se moraju podvrgavati rutinskim testovima na trudnoću koji se rade jednom mesečno tokom terapije i 4 meseca posle nje. Žene koje su partnerke muških pacijenata moraju se takođe podvrgavati rutinskim testovima na trudnoću koji se rade jednom mesečno tokom terapije i 7 meseci posle nje.

Vrednosti mokraćne kiseline mogu da se povećaju tokom terapije lekom Copegus zbog hemolize, pa se potencijal za razvoj gihta mora pažljivo pratiti kod pacijenata koji imaju ovu predispoziciju.

4.5. Interakcije sa drugim lekovima i druge vrste interakcija

Ispitivanja interakcije sprovedena su sa ribavirinom u kombinaciji sa peginterferonom alfa-2a, interferonom alfa-2b i antacidima. Koncentracije ribavirina su slične kada se daje sam ili u kombinaciji sa interferonom alfa-2b ili peginterferonom alfa-2a.

Svaki potencijal za interakciju može biti prisutan do 2 meseca (5 poluvremena eliminacije za ribavirin) po obustavljanju terapije lekom Copegus zbog njegovog dugog poluvremena.

Rezultati *in vitro* studija u kojima su korišćeni preparati mikrozoma jetre pacova i čoveka nisu ukazali na metabolizam ribavirina koji bi bio posredovan citohrom P450 enzimima. Ribavirin ne inhibiše citohrom P450 enzime. Nema dokaza ni iz ispitivanja toksičnosti da ribavirin indukuje enzime jetre. Prema tome, postoji minimalni potencijal za interakcije posredovane enzimima P450.

Antacidi: Biološka raspoloživost ribavirina od 600 mg smanjuje se sa istovremenim davanjem antacida koji sadrže magnezijum, aluminijum i metikon; PIK_{ef} smanjuje se za 14%. Moguće je da je smanjena biološka raspoloživost u ovoj studiji posledica usporenog transporta ribavirina ili izmenjenog pH. Ova interakcija se ne smatra klinički relevantnom.

Analozi nukleozida: Pokazano je da ribavirin *in vitro* inhibira fosforilaciju zidovudina i stavudina. Klinički značaj ovih nalaza nije poznat. Međutim, ovi *in vitro* nalazi ukazuju na mogućnost da paralelno uzimanje leka Copegus sa zidovudinom ili stavudinom može da dovede do povećane koncentracije HIV-a u plazmi.

Prema tome, preporučuje se da se pažljivo prate nivoi HIV RNK u plazmi kod pacijenata koji se paralelno leče lekom Copegus i jednim od ova dva leka. Ako dođe do porasta nivoa HIV RNK, upotreba leka Copegus paralelno sa inhibitorima reverzne transkriptaze mora se preispitati.

Didanozin (ddl): Istovremena primena ribavirina i didanozina se ne preporučuje. Kada se didanozin primenjuje istovremeno sa ribavirinom, izloženost didanozinu ili njegovom aktivnom metabolitu (dideoksiadenozin 5'-trifosfat) se *in vitro* povećava. Slučajevi insuficijencije jetre sa fatalnim ishodom, kao i periferna neuropatija, pankreatitis i simptomatična hiperlaktatemija/laktoacidoza prijavljeni su pri primeni sa ribavirinom.

Azatioprin: Ribavirin, zbog inhibitornog efekta na inozin-monofosfat dehidrogenazu, može ometati metabolizam azatioprina dovodeći do mogućeg nagomilavanja 6-metilinozin monofosfata (6-MTIMP), koji je povezan sa mijelotoksičnošću kod pacijenata koji su lečeni azatioprinom. Upotrebu leka Copegus i peginterferona alfa-2a, istovremeno sa azatioprinom treba izbegavati. U pojedinačnim slučajevima gde korist od upotrebe leka Copegus istovremeno sa azatioprinom nadmašuje potencijalni rizik, preporučuje se pažljiv hematološki nadzor da bi se prepoznali znaci mijelotoksičnosti, u kom slučaju bi terapija ovim lekovima trebalo da se prekine (videti odeljak 4.4).

Pacijenti istovremeno inficirani HIV-om i HCV-om

Nisu zabeleženi vidljivi dokazi interakcija lekova kod 47 pacijenata inficiranih sa HIV-HCV koji su završili 12-nedeljnu farmakokinetičku podstudiju ispitivanja dejstva ribavirina na intraćelijsku fosforilaciju nekih inhibitora nukleozidne reverzne transkriptaze (lamivudin i zidovudin ili stavudin). Međutim, zbog velike varijabilnosti, intervali pouzdanosti su bili veoma široki. Izgleda da koncentracija ribavirina u plazmi nije pod uticajem paralelnog davanja inhibitora nukleozidne reverzne transkriptaze (NRTI).

Prijavljeno je pogoršanje anemije uzrokovane upotrebom ribavirina, kada se koristi u kombinaciji sa zidovudinom u lečenju HIV-a, iako tačni mehanizmi nisu još uvek razjašnjeni. Istovremena primena ribavirina i zidovudina nije preporučljiva zbog povećanog rizika od anemije (videti odeljak 4.4). Treba razmotriti zamenu zidovudina unutar kombinovanog ART režima, ukoliko je on već uspostavljen. Ovo bi posebno bilo od značaja kod pacijenata koji su ranije imali zabeleženu anemiju indukovanu zidovudinom.

4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje

Preklinički podaci: Kod svih životinjskih vrsta kod kojih su obavljena odgovarajuća ispitivanja pokazan je značajan teratogeni i/ili embricidni potencijal ribavirina čak i kada se koristi u dozama koje su daleko ispod doza koje se preporučuju za kliničku upotrebu. Zabeležene su malformacije lobanje, nepca, očiju, vilice, udova, skeleta i gastrointestinalnog trakta. Incidencija i težina teratogenih dejstava povećavali su se sa povećanjem doze ribavirina. Bilo je smanjeno preživljavanje fetusa i potomstva.

Žene: Lek Copegus ne smeju koristiti trudne žene (videti odeljak 4.3 i odeljak 4.4). Mora se posebno voditi računa da žene izbegavaju trudnoću. Terapija lekom Copegus se ne sme započinjati dok se ne dobije negativan test na trudnoću neposredno pre započinjanja terapije. Može se desiti da svaka metoda kontracepcije zakaže. Prema tome, od presudnog je značaja da žene u reproduktivnom periodu koriste efektivnu kontracepciju tokom terapije i 4 meseca po okončanju terapije. Tokom ovog perioda moraju se rutinski raditi testovi na trudnoću svakog meseca. Ako do trudnoće dođe tokom ove terapije ili u roku od 6 meseci po prestanku terapije, pacijentkinji se mora objasniti značajan teratogeni rizik ribavirina na fetus.

Pacijenti muškog pola i njihove partnerke: Mora se izuzetno voditi računa da se izbegava trudnoća partnerki pacijenata muškog pola koji uzimaju lek Copegus. Ribavirin se nagomilava intraćelijski i iz organizma se eliminiše veoma sporo. U ispitivanjima na životinjama, ribavirin je dovodio do promena u spermiji u dozama koje su bile ispod kliničkih doza. Nije poznato da li će ribavirin koji se nalazi u spermiji imati poznata teratogena dejstva na oplodjenje jajne ćelije. Prema tome, i pacijente muškog pola i njihove partnerke koje su u reproduktivnom periodu treba savetovati da koriste efektivne oblike kontracepcije tokom terapije lekom Copegus i tokom 7 meseci po okončanju terapije. Test na trudnoću se mora uraditi pre početka terapije. Muškarcima čije su partnerke već trudne treba savetovati da koriste kondom da se na najmanju meru svede prenošenje ribavirina na partnerku.

Laktacija: Nije poznato da li se ribavirin izlučuje u majčino mleko. Zbog rizika od pojave neželjenih reakcija kod odojčadi, dojenje se mora prekinuti pre započinjanja ove terapije.

4.7. Uticaj leka na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama

Lek Copegus nema ili ima zanemarljiv uticaj na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama. Međutim, peginterferon alfa ili interferon alfa ili drugi lekovi koji se koriste u kombinaciji sa lekom Copegus mogu imati uticaja. Za dodatne informacije pročitajte Sažetak karakteristika leka za druge lekove koji se koriste u kombinaciji sa lekom Copegus.

4.8. Neželjena dejstva

Najvažniji bezbednosni rizik ribavirina je hemolitička anemija koja se javlja tokom prvih nedelja terapije. Hemolitička anemija koja je povezana sa terapijom ribavirinom može dovesti do pogoršanja kardiološke funkcije i/ili već postojećih kardioloških bolesti. Kod nekih pacijenata su primećene povećane vrednosti mokraćne kiseline i vrednosti indirektnog bilirubina koje su u vezi sa hemolizom (videti u nastavku i odeljak 4.4).

Neželjeni događaji koji su nabrojani u ovom odeljku su prijavljeni tokom kliničkih studija i/ili su prijavljeni kao neželjene reakcije iz spontanijh prijava pre svega kada je lek Copegus korišćen u kombinaciji sa interferonom alfa-2a i peginterferonom alfa-2a.

Neželjeni događaji prijavljeni kod pacijenata koji primaju lek Copegus u kombinaciji sa interferonom alfa-2a su u suštini isti kao i oni prijavljeni kod pacijenata koji primaju lek Copegus u kombinaciji sa peginterferonom alfa-2a.

Unutar svake grupe učestalosti neželjena dejstva su prikazana po opadajućoj ozbiljnosti.

Pročitajte Sažetak karakteristika leka ostalih lekova koji se koriste u kombinaciji sa lekom Copegus radi dodatnih informacijama o neželjenim dejstvima prijavljenim kod tih lekova.

Hronični hepatitis C

Najčešće prijavljeni neželjeni događaji leka Copegus u kombinaciji sa peginterferonom alfa-2a u dozi od 180 mikrograma bili su uglavnom blagi do umereni. Većina njih se mogla kontrolisati bez obustavljanja terapije.

Hronični hepatitis C kod pacijenata koji nisu odgovorili na prethodnu terapiju

Sve u svemu, bezbednosni profil leka Copegus, u kombinaciji sa peginterferonom alfa-2a, kod pacijenata koji nisu odgovorili na prethodnu terapiju je sličan kao kod prethodno nelečenih pacijenata. U kliničkoj studiji u kojoj su pacijenti, koji prethodno nisu odgovorili na terapiju pegilovanim interferonom alfa-2b u kombinaciji sa ribavirinom, bili izloženi peginterferonu alfa-2a i leku Copegus 48 ili 72 nedelje, učestalost ispadanja iz studije zbog neželjenih događaja ili laboratorijskih abnormalnosti, uzrokovanih terapijom peginterferonom alfa-2a i lekom Copegus, bila je 6% i 7% u grupi pacijenata lečenih 48 nedelja, odnosno 12% i 13% u grupi pacijenata lečenih 72 nedelje. Slično, kod pacijenata sa cirozom ili potencijalnom cirozom, učestalost prekidanja terapije peginterferonom alfa-2a i lekom Copegus bila je veća u grupi pacijenata koji su lečeni 72 nedelje (13% i 15%), nego u grupi pacijenata koji su lečeni 48 nedelja (6% i 6%). Pacijenti koji nisu odgovorili na prethodnu terapiju pegilovanim interferonom alfa-2b i ribavirinom, a koji su razvili hematološku toksičnost, su bili isključeni iz studije.

U drugoj kliničkoj studiji, pacijenti koji nisu odgovorili na prethodnu terapiju, sa uznapredovalom fibrozom ili cirozom (Isak skor 3 do 6), i nivoom trombocita na početku studije manjim od $50000/\text{mm}^3$, lečeni su 48 nedelja. Hematološke laboratorijske abnormalnosti, zapažene unutar prvih 20 nedelja od početka studije su bile anemija (26% pacijenata je imalo hemoglobin $<10 \text{ g/dL}$), neutropenija (30% je imalo ukupan broj neutrofila $<750/\text{mm}^3$) i trombocitopenija (13% je imalo broj trombocita $<50000/\text{mm}^3$) (videti odeljak 4.4).

Hronični hepatitis C i HIV koinfekcija

Kod pacijenata inficiranih HIV/HCV, profil kliničkih neželjenih događaja koji su prijavljeni za terapiju peginterferonom alfa-2a (sam ili u kombinaciji sa ribavirinom) bio je sličan onima koji su zabeleženi kod pacijenata koji imaju HCV monoinfekciju. Kod pacijenata inficiranih HIV/HCV koji dobijaju kombinovanu terapiju lekom Copegus i peginterferonom alfa-2a, sledeća neželjena dejstva prijavljena su kod $\geq 1\%$ do $\leq 2\%$ pacijenata: hiperlaktacidemija/laktatna acidoza, influenza, pneumonija, poremećaj afekta-labilnost, apatija, faringolaringealni bol, heilitis, stečena lipodistrofija i hromaturija. Terapija peginterferon alfa-2a je povezana sa smanjenjem apsolutnog broja CD4+ ćelija u prve 4 nedelje, bez smanjenja procenta CD4+ ćelija. Smanjenje broja CD4+ ćelija bilo je reverzibilno po smanjenju doze ili prekidu terapije. Upotreba peginterferona alfa-2a nije imala primetnog negativnog uticaja na kontrolu HIV viremije tokom terapije ili praćenja. Ograničeni podaci o bezbednosti postoje za pacijente sa koinfekcijom i brojem CD4+ ćelija < 200 /mikrolitara (videti Sažetak karakteristika leka za peginterferon alfa-2a).

U Tabeli 4 prikazana su neželjena dejstva prijavljena kod pacijenata koji su primali terapiju lekom Copegus primarno u kombinaciji sa peginterferonom alfa-2a ili interferonom alfa-2a.

Tabela 4 Neželjena dejstva prijavljena kod HCV pacijenata koji su primali terapiju lekom Copegus primarno u kombinaciji sa peginterferonom alfa-2a ili sa interferonom alfa-2a						
Sistem organa	Veoma često $\geq 1/10$	Često $\geq 1/100$ do $< 1/10$	Povremeno $\geq 1/1000$ do $< 1/100$	Retko $\geq 1/10000$ do $< 1/1000$	Veoma retko $< 1/10000$	Nepoznate učestalosti *
Infekcije i infestacije		Infekcija gornjih respiratornih puteva, bronhitis, oralna kandidijaza, herpes simpleks	Infekcija donjih respiratornih puteva, pneumonija, infekcija urinarnog trakta, infekcija kože	Endokarditis, zapaljenje spoljašnjeg uha		
Poremećaji krvi i limfnog sistema	Anemija, neutropenija	Trombocitopenija, limfadenopatija		Pancitopenija	Aplastična anemija	Izolovana aplazija crvene krvne loze
Poremećaji imunskog sistema			Sarkoidoza, tireoiditis	Anafilaksa, sistemski eritemski lupus, reumatoidni artritis	Idiopatska ili trombotička trombocitopenijska purpura	Odbacivanje jetrinog i bubrežnog grafta, Vogt-Kojanagi-Harada sindrom
Endokrini poremećaji		Hipotireoidizam, hipertireoidizam	Dijabetes			
Poremećaji metabolizma i ishrane	Anoreksija		Dehidracija			

Sistem organa	Veoma često ≥1/10	Često ≥1/100 do < 1/10	Povremeno ≥1/1000 do < 1/100	Retko ≥1/10000 do < 1/1000	Veoma retko <1/10000	Nepoznate učestalosti *
Psihijatrijski poremećaji	Depresija, nesanica	Promene raspoloženja, emocionalni poremećaji, anksioznost, agresivnost, nervoza, smanjenje libida	Suicidalne ideje, halucinacije, bes	Suicid, psihotični poremećaji		Manija, bipolarni poremećaji, ubilačke ideje
Poremećaji nervnog sistema	Glavobolja, vrtoglavica, slabljenje koncentracije	Oslabljena memorija, sinkopa, slabost, migrena, hipoestezija, hiperestezija, parestezija, tremor, oštećenja čula ukusa, košmari, somnolencija	Periferna neuropatija	Koma, konvulzije, paraliza facijalisa	Cerebralna ishemija	
Poremećaji oka		Zamućen vid, bol u oku, zapaljenje oka, kseroftalmija	Retinalna hemoragija	Optička neuropatija, papiloedem, retinalni vaskularni poremećaj, retinopatija, kornealne ulceracije	Gubitak vida	Odlubljenja retine
Poremećaji uha i labirinta		Vertigo, bol u uhu, tinitus	Gubitak sluha			
Kardiološki poremećaji		Tahikardija, palpitacije, periferni edem		Infarkt miokarda, kongestivna srčana insuficijencija, angina, supraventrikularna tahikardija, aritmija, atrijska fibrilacija, perikarditis		

Sistem organa	Veoma često ≥1/10	Često ≥1/100 do < 1/10	Povremeno ≥1/1000 do < 1/100	Retko ≥1/10000 do < 1/1000	Veoma retko <1/10000	Nepoznate učestalosti *
Vaskularni poremećaji		Naleti crvenila praćeni osećajem vrućine, hipotenzija	Hipertenzija	Cerebralna hemoragija, vaskulitis		
Respiratorni, torakalni i medijastinalni poremećaji	Dispnea, kašalj	Dispnea pri naporu, epistaksa, nazofaringitis, kongestija sinusa, nazalna kongestija, rinitis, zapaljenje grla	Zviždanje prilikom disanja	Intersticijalna pneumonija sa smrtnim ishodom, plućna embolija		
Gastrointestinalni poremećaji	Dijareja, mučnina, abdominalni bol	Povraćanje, dispepsija, disfagija, ulceracije u ustima, krvarenje desni, glositis, stomatitis, flatulencija, konstipacija, suva usta	Gastrointestinalno krvarenje, heilitis, gingivitis	Peptički ulkus, pankreatitis		Ishemični kolitis, ulcerativni kolitis, pigmentacija jezika
Hepatobilijarni poremećaji			Poremećaj funkcije jetre	Insuficijencija jetre, holangitis, masna jetra		
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	Alopecija, dermatitis, pruritus, suva koža	Osip, pojačano preznojavanje, psorijaza, urtikarija, ekcem, poremećaji kože, fotosenzitivne reakcije, noćno znojenje			Toksična epidermalna nekroliza, <i>Stevens-Johnson-ov</i> sindrom, angioedem, <i>erythema multiforme</i>	
Poremećaji mišićno-koštanog sistema i vezivnog tkiva	Mialgija, artralgija	Bol u leđima, artritis, mišićna slabost, bol u kostima, bol u vratu, mišićno-koštani bol, grčevi u mišićima		Miozitis		Rabdomioli za

Sistem organa	Veoma često ≥1/10	Često ≥1/100 do < 1/10	Povremeno ≥1/1000 do < 1/100	Retko ≥1/10000 do < 1/1000	Veoma retko <1/10000	Nepoznate učestalosti *
Poremećaji bubrega i urinarnog sistema						Insuficijencija bubrega, nefrotski sindrom
Poremećaji reproduktivog sistema i dojki		Impotencija				
Opšti poremećaji i reakcije na mestu primene	Pireksija, rigori, bol, astenija, zamor, iritabilnost	Bol u grudima, bolest slična gripu, osećaj slabosti, letargija, valunzi, žeđ				
Ispitivanja		Gubitak telesne mase				
Povrede i trovanja				Predoziranje		

* Identifikovani kroz postmarketinško iskustvo

Laboratorijske vrednosti: U kliničkim ispitivanjima kombinovane terapije leka Copegus sa peginterferonom alfa-2a ili interferonom alfa-2a, većina slučajeva abnormalnih laboratorijskih vrednosti zbrinjavana je prilagođavanjem doze (videti odeljak 4.2). Sa kombinovanom terapijom lekom Copegus i peginterferonom alfa-2a, do 2% pacijenata razvija povećane vrednosti ALT koje dovode do prilagođavanja doze ili prekida terapije.

Hemoliza je jedan od vidova toksičnosti terapije ribavirinom i dozno je zavisna. Smanjenje hemoglobina do <10 g/dL zabeleženo je kod čak do 15% pacijenata koji su 48 nedelja primali lek Copegus 1000/1200 mg u kombinaciji sa peginterferonom alfa-2a i do 19% pacijenata u kombinaciji sa interferonom alfa-2a. Kada se lek Copegus 800 mg kombinuje sa peginterferonom alfa-2a tokom 24 nedelje, kod 3% pacijenata se beleži smanjenje koncentracija hemoglobina do <10 g/dL. U većini slučajeva, do smanjenja hemoglobina dolazi u ranoj fazi terapije i stabilizuje se kompenzatornim porastom broja retikulocita.

Većina slučajeva anemije, leukopenije i trombocitopenije su bile blage (SZO gradus 1). Laboratorijske promene SZO gradusa 2 prijavljene su za hemoglobin (4% pacijenata), leukocite (24% pacijenata) i trombocite (2% pacijenata). Umerena (apsolutni broj neutrofila (engl. *absolute neutrophil count*, ANC): 0,749-0,5 x 10⁹/L) i teška (ANC:<0,5 x 10⁹/L) neutropenija uočena je kod 24% (216/887) i 5% (41/887) pacijenata koji su primali kombinovanu terapiju leka Copegus 1000/1200 mg u kombinaciji sa peginterferonom alfa-2a.

Povećanje mokraćne kiseline i vrednosti indirektnog bilirubina povezano sa hemolizom uočeno je kod nekih pacijenata koji su lečeni lekom Copegus u kombinaciji sa peginterferonom alfa-2a ili interferonom alfa-2a, a vrednosti su se vraćale na nivoe od pre uvođenja terapije u roku od 4 nedelje po okončanju terapije. U retkim slučajevima (2/755), ovo je bilo povezano i sa kliničkim manifestacijama (akutni gih).

Laboratorijske vrednosti za pacijente sa HIV/HCV infekcijom

Iako se hematološka toksičnost ispoljena kao neutropenija, trombocitopenija i anemija pojavljivala češće kod pacijenata sa istovremenom HIV/HCV infekcijom, većina ovih slučajeva se mogla zbrinuti prilagođavanjem doze i upotrebom faktora rasta, a retko je bila neophodna prerana obustava terapije. Smanjenje nivoa ANC

na ispod 500 ćelija/mm³ zabeleženo je kod 13% procenata koji su primali monoterapiju peginterferon alfa-2a i kod 11% onih koji su primali kombinovanu terapiju. Smanjenje broja trombocita na ispod 50000/mm³ zabeleženo je kod 10% pacijenata koji su primali monoterapiju peginterferonom alfa-2a i kod 8% onih koji su primali kombinovanu terapiju. Anemija (hemoglobin <10 g/dL) je prijavljena kod 7% pacijenata koji su primali monoterapiju peginterferonom alfa-2a i kod 14% onih koji su primali kombinovanu terapiju.

Prijavljivanje neželjenih reakcija

Prijavljivanje sumnji na neželjene reakcije posle dobijanja dozvole za lek je važno. Time se omogućava kontinuirano praćenje odnosa koristi i rizika leka. Zdravstveni radnici treba da prijave svaku sumnju na neželjene reakcije na ovaj lek Agenciji za lekove i medicinska sredstva Srbije (ALIMS):

Agencija za lekove i medicinska sredstva Srbije
Nacionalni centar za farmakovigilancu
Vojvode Stepe 458, 11221 Beograd
Republika Srbija
Fax: +381 (0) 39 51 131
website: www.alims.gov.rs
e-mail: nezeljene.reakcije@alims.gov.rs

4.9. Predoziranje

U kliničkim studijama nije bilo prijavljenih slučajeva predoziranja lekom Copegus. Hipokalcemija i hipomagnezemija su zabeleženi kod pacijenata koji su uzimali doze do četiri puta veće od maksimalno preporučenih doza. U mnogim od ovih slučajeva, ribavirin je primenjivan intravenski. Zbog velikog volumena distribucije ribavirina, značajna količina ribavirina se efektivno ne uklanja hemodijalizom.

5. FARMAKOLOŠKI PODACI

5.1. Farmakodinamski podaci

Farmakoterapijska grupa: antivirusni lekovi za sistemsku primenu; lekovi sa direktnim delovanjem na viruse

ATC šifra: J05AP01

Mehanizam dejstva: Ribavirin je sintetski analog nukleozida koji pokazuje *in vitro* aktivnost protiv nekih RNK i DNK virusa. Mehanizam kojim ribavirin vrši ovo dejstvo protiv HCV nije poznat.

Nivoi HCV RNK opadaju na bifazni način kod pacijenata sa hepatitisom C koji reaguju na terapiju, a primali su terapiju sa 180 mikrograma peginterferona alfa-2a. Prva faza opadanja nastaje 24 do 36 sati po prvoj dozi peginterferona alfa-2a i prati je druga faza pada koja se nastavlja tokom sledećih 4 do 16 nedelja kod pacijenata koji reaguju stabilnim odgovorom. Lek Copegus nema značajnije dejstvo na inicijalnu kinetiku virusa u prvih 4 do 6 nedelja kod pacijenata lečenih kombinovanom terapijom lekom Copegus i peginterferonom alfa-2a ili interferonom alfa-2a.

U nekoliko kliničkih ispitivanja proučavane su oralne formulacije monoterapije ribavirinom kao terapije hroničnog hepatitisa C. Rezultati ovih ispitivanja pokazali su da monoterapija ribavirinom nema efekta na eliminaciju virusa hepatitisa (HCV-RNK) niti poboljšanje histologije jetre posle 6 do 12 meseci terapije i 6 meseci praćenja.

Klinička efikasnost i bezbednost

Lek Copegus u kombinaciji sa DAA (engl. direct antiviral agent)

Pročitajte Sažetak karakteristika leka odgovarajućeg antivirusnog leka radi dobijanja potpune informacije o kliničkim podacima date kombinacije. U ovom Sažetku karakteristika leka biće dat opis kombinovane upotrebe leka Copegus i (peg)interferona alfa-2a.

Lek Copegus u kombinaciji sa peginterferonom alfa-2a

Predvidljivost odgovora

Pročitajte Sažetak karakteristika leka za peginterferon alfa-2a.

Rezultati studija kod prethodno nelečenih pacijenata

Efikasnost i bezbednost kombinacije leka Copegus plus peginterferon alfa-2a utvrđeni su u dve pivotalne studije (NV15801 + NV15942), u kojima je bilo uključeno ukupno 2405 pacijenata. Populacija pacijenata obuhvatila je pacijente sa CHC koji ranije nisu primali interferon, kod kojih je CHC potvrđen merljivim nivoima HCV RNK u serumu, povećanim vrednostima ALT i biopsijom jetre koja odgovara hroničnoj infekciji hepatitisom C. U studiju NR15961 uključeni su samo pacijenti sa HIV-HCV koinfekcijom (videti Tabelu 13). Ti pacijenti su imali stabilnu HIV bolest i srednji broj CD4 T-ćelija bio im je oko 500 ćelija/mikrolitru.

Studija NV15801 (1121 lečenih pacijenata) poredila je efikasnost 48 nedelja terapije peginterferonom alfa-2a (180 mikrograma jednom nedeljno) plus Copegus (1000/1200 mg dnevno) sa monoterapijom peginterferonom alfa-2a ili kombinovanom terapijom ribavirin plus interferon alfa-2a. Kombinacija peginterferon alfa-2a plus Copegus bila je značajno efikasnija i od monoterapije peginterferonom alfa-2a i od kombinovane terapije ribavirin plus interferon alfa-2a.

Studija NV15942 (1284 lečenih pacijenata) poredila je efikasnost dva trajanja terapije (24 nedelje i 48 nedelja) i dve doze leka Copegus (800 mg sa 1000/1200 mg).

Tabele 5, 6, 7, odnosno 13 opisuju terapiju pacijenata sa HCV monoinfekcijom, HIV/HCV koinfekcijom, odnosno terapijske režime, trajanje terapije i rezultat studije. Virusološki odgovor definisan je kao nemerljiv HCV RNK mereno COBAS AMPLICOR™ HCV testom, verzija 2.0 (granica detekcije 100 kopija/mL što odgovara 50 internacionalnih jedinica/mL), a stabilan odgovor kao jedan negativni uzorak približno 6 meseci po okončanju terapije.

Tabela 5. Virusološki odgovor u ukupnoj populaciji (uključujući i pacijente sa cirozom i pacijente bez ciroze)

	Studija NV15942	Studija NV15801	
	Copegus 1000/1200 mg & Peginterferon alfa-2a 180 mikrograma (N=436) 48 nedelja	Copegus 1000/1200 mg & Peginterferon alfa-2a 180 mikrograma (N=453) 48 nedelja	Ribavirin 1000/1200 mg & Interferon alfa-2b 3 MIU (N=444) 48 nedelja
Odgovor na kraju terapije	68%	69%	52%
Ukupan stabilan odgovor	63%	54%*	45%*

*95%CI za razliku: 3% do 16% p-vrednost (stratifikovani Kohran-Mantel-Henzelov test) = 0,003

Virusološki odgovori za pacijente sa HCV monoinfekcijom lečene kombinovanom terapijom lekom Copegus i peginterferonom alfa-2a u odnosu na genotip i virusno opterećenje pre terapije rezimirani su u Tabeli 6, a u odnosu na genotip, virusno opterećenje pre terapije i rapidni virusološki odgovor u četvrtoj nedelji u Tabeli 7. Rezultati studije NV15942 daju osnova za preporučivanje terapijskih režima baziranih na genotipu, virusnom opterećenju pre terapije i virusološkom odgovoru u četvrtoj nedelji (videti Tabele 1, 6 i 7).

Razlika između terapijskih režima, po pravilu, nije bila pod uticajem prisustva/odsustva ciroze; stoga, terapijske preporuke za genotipove 1, 2 ili 3 su nezavisne od ovih karakteristika na početku terapije.

Tabela 6. Stabilan virusološki odgovor nakon primene kombinovane terapije lekom Copegus i peginterferonom alfa-2a, u odnosu na genotip i virusno opterećenje pre lečenja

	Studija NV15942				Studija NV15801	
	Copegus	Copegus	Copegus	Copegus	Copegus	Ribavirin

	800 mg & PEG INF alfa-2a 180 mikrograma 24 nedelje	1000/1200 mg & PEG INF alfa-2a 180 mikrograma 24 nedelje	800 mg & PEG INF alfa-2a 180 mikrograma 48 nedelja	1000/1200 mg & PEG INF alfa-2a 180 mikrograma 48 nedelja	1000/1200 mg & PEG INF alfa-2a 180 mikrograma 48 nedelja	1000/1200 mg & Interferon alfa-2b 3MIU 48 nedelja
Genotip 1	29% (29/101)	42% (49/118)§	41% (102/250)*	52% (142/271)*§	45% (134/298)	36% (103/285)
Nisko virusno opterećenje	41% (21/51)	52% (37/71)	55% (33/60)	65% (55-85)	53% (61/115)	44% (41/94)
Visoko virusno opterećenje	16% (8/50)	26% (12/47)	36% (69/190)	47% (87/186)	40% (73/182)	33% (62/189)
Genotip 2/3	84% (81/96)	81% (117/144)	79% (78/99)	80% (123/153)	71% (100/140)	61% (88/145)
Nisko virusno opterećenje	85% (29/34)	83%(39/47)	88%(29/33)	77%(37/48)	76%(28/37)	65%(34/52)
Visoko virusno opterećenje	84% (52/62)	80%(78/97)	74%(49/66)	82%(86/105)	70%(72/103)	58%(54/93)
Genotip 4	0%(0/5)	67%(8/12)	63%(5/8)	82%(9/1)	77%(10/13)	45%(5/11)

Nisko virusno opterećenje= \leq 800000 i.j./mL; Visoko virusno opterećenje= \geq 800000 i.j./mL

*Copegus 1000/1200 mg + peginterferon alfa-2a 180 mikrograma, 48 nedelja u poređenju sa Copegus 800 mg + peginterferon alfa-2a 180 mikrograma, 48 nedelja; *Odds Ratio* (95%CI) = 1,52 (1,07 do 2,17) vrednost P (stratifikovani Kohran-Mantel-Henzel test) = 0,020

§Copegus 1000/1200 mg + peginterferon alfa-2a 180 mikrograma, 48 nedelja u poređenju sa Copegus 800 mg + peginterferon alfa-2a 180 mikrograma, 24 nedelje; *Odds Ratio* (95%CI) = 2,12 (1,30 do 3,46) vrednost P (stratifikovani Kohran-Mantel-Henzel test) = 0,002

Mogućnost razmatranja skraćanja terapije na 24 nedelje kod pacijenata sa infekcijom genotipovima 1 i 4 ispitivana je na osnovu stabilnog rapidnog virusološkog odgovora primećenog kod pacijenata sa rapidnim virusološkim odgovorom u četvrtoj nedelji u studijama NV15942 i ML17131 (videti Tabelu 7).

Tabela 7. Stabilan virusološki odgovor nakon primene kombinovane terapije lekom Copegus i peginterferonom alfa-2a kod pacijenata sa HCV infekcijom, u odnosu na rapidni virusološki odgovor u četvrtoj nedelji za genotipe 1 i 4

Studija NV15942		Studija ML17131	
	Copegus 1000/1200 mg & Peginterferon alfa-2a 180 mikrograma 24 nedelje	Copegus 1000/1200 mg & Peginterferon alfa-2a 180 mikrograma 48 nedelja	Copegus 1000/1200 mg & Peginterferon alfa-2a 180 mikrograma 24 nedelje

Genotip 1 RVR	90% (28/31)	92% (47/51)	77% (59/77)
Nisko virusno opterećenje	93% (25/27)	96% (26/27)	80% (52/65)
Visoko virusno opterećenje	75% (3/4)	88% (21/24)	58% (7/12)
Genotip 1 non RVR	24% (21/87)	43% (95/220)	-
Nisko virusno opterećenje	27% (12/44)	50% (31/62)	-
Visoko virusno opterećenje	21% (9/43)	41% (64/158)	-
Genotip 4 RVR	(5/6)	(5/5)	92% (22/24)
Genotip 4 non RVR	(3/6)	(4/6)	-

Nisko virusno opterećenje= \leq 800000 i.j./mL; Visoko virusno opterećenje= \geq 800000 i.j./mL

RVR=rapidni virusološki odgovor (HCV RNK nedetektabilna) u četvrtoj nedelji i HCV RNK nedetektabilna u 24. nedelji

Iako ograničeni, postoje podaci da skraćenje trajanja terapije na 24 nedelje može biti povezano sa većim rizikom od relapsa bolesti (videti Tabelu 8).

Tabela 8. Relaps virusološkog odgovora na kraju terapije za populaciju pacijenata sa rapidnim virusološkim odgovorom

	Studija NV15942		Studija NV15801
	Copegus 1000/1200 mg & Peginterferon alfa-2a 180 mikrograma 24 nedelje	Copegus 1000/1200 mg & Peginterferon alfa-2a 180 mikrograma 48 nedelja	Copegus 1000/1200 mg & Peginterferon alfa-2a 180 mikrograma 48 nedelja
Genotip 1 RVR	6,7% (2/30)	4,3% (2/47)	0% (0/24)
Nisko virusno opterećenje	3,8% (1/26)	0% (0/25)	0% (0/17)
Visoko virusno opterećenje	25% (1/4)	9,1% (2/22)	0% (0/7)
Genotip 4 RVR	(0/5)	(0/5)	0% (0/4)

Ispitivana je mogućnost skraćivanja dužine trajanja terapije na 16 nedelja kod pacijenata inficiranih genotipom 2 ili 3 na osnovu stabilnog virološkog odgovora uočenog kod pacijenata sa rapidnim virusološkim odgovorom do četvrte nedelje u studiji NV17317 (videti Tabelu 9).

U studiji NV17317 kod pacijenata inficiranih virusom genotipa 2 ili 3, svi pacijenti su dobijali peginterferon alfa-2a 180 mikrograma s.c. dva puta nedeljno i lek Copegus u dozi od 800 mg i bili su randomizovani ili na trajanje terapije od 16 ili 24 nedelje. Ukupno trajanje lečenja od 16 nedelja je rezultiralo nižim virusnim odgovorom (65%) u odnosu na lečenje u trajanju od 24 nedelje (76%) ($p < 0,0001$).

Stabilan virusološki odgovor postignut lečenjem u trajanju 16 nedelja i lečenjem u trajanju 24 nedelje takođe je ispitivana u retrospektivnoj analizi podgrupa pacijenata koji su bili HCV RNK negativni do četvrte nedelje i imali LVL (engl. *low virus load*) na početku (videti Tabelu 9).

Tabela 9. Ukupan stabilan virusološki odgovor i u odnosu na rapidni virusološki odgovor do četvrte nedelje za genotip 2 ili 3 nakon kombinovane terapije lekom Copegus i Peginterferon alfa-2a kod pacijenata sa HCV

Studija NV17317				
	Copegus 800 mg	Copegus 800 mg	Razlika lečenja 95% CI	p vrednost

	& Peginterferon alfa-2a 180 mikrograma 16 nedelja	& Peginterferon alfa-2a 180 mikrograma 24 nedelje		
Genotip 2 ili 3	65% (443/679)	76% (478/630)	-10,6% [-15,5% ; -0,06%]	P<0,0001
Genotip 2 ili 3 RVR	82% (378/461)	90% (370/410)	-8,2% [-12,8% ; -3,7%]	P=0,0006
Nisko virusno opterećenje	89% (147/166)	94% (141/150)	-5,4% [-12% ; 0,9%]	P=0,11
Visoko virusno opterećenje	78% (231/295)	88% (229/260)	-9,7% [-15,9% ; -3,6%]	P=0,002

Nisko virusno opterećenje = ≤ 800000 i.j./mL na početku; Visoko virusno opterećenje = > 800000 i.j./mL na početku

RVR = rapidni virusološki odgovor (HCV RNK negativna) do četvrte nedelje

Za sada nije jasno da li veća doza leka Copegus (npr. 1000/1200 mg/dan zasnovano na telesnoj masi) rezultira većom stopom SVR (engl. *sustained virological response*) nego doza od 800 mg/dan, kada je lečenje skraćeno na 16 nedelja.

Podaci ukazuju da je skraćivanje dužine trajanja terapije na 16 nedelja povezano sa većim rizikom od relapsa (videti Tabelu 10).

Tabela 10. Relaps virusološkog odgovora nakon završetka lečenja kod pacijenata sa genotipom 2 ili 3 i rapidnim virusološkim odgovorom				
Studija NV17317				
	Copegus 800 mg & Peginterferon alfa-2a 180 mikrograma 16 nedelja	Copegus 800 mg & Peginterferon alfa-2a 180 mikrograma 24 nedelje	Razlika lečenja 95% CI	p vrednost
Genotip 2 ili 3 RVR	15% (67/439)	6% (23/386)	9,3% [5,2% ; 13,6%]	P<0,0001
Nisko virusno opterećenje	6% (10/155)	1% (2/141)	5% [0,6% ; 10,3%]	P=0,04
Visoko virusno opterećenje	20% (57/284)	9% (21/245)	11,5% [5,6% ; 17,4%]	P=0,0002

Hronični hepatitis C kod pacijenata koji nisu odgovorili na prethodnu terapiju

U studiji MV17150, pacijenti koji nisu odgovorili na prethodnu terapiju sa pegilovanim interferonom alfa-2b u kombinaciji sa ribavirinom su randomizovani na četiri različite terapije:

- peginterferon alfa-2a 360 mikrograma nedeljno u trajanju od 12 nedelja, zatim 180 mikrograma nedeljno sledećih 60 nedelja
- peginterferon alfa-2a 360 mikrograma nedeljno u trajanju od 12 nedelja, zatim 180 mikrograma nedeljno sledećih 36 nedelja
- peginterferon alfa-2a 180 mikrograma nedeljno u trajanju od 72 nedelje
- peginterferon alfa-2a 180 mikrograma nedeljno u trajanju od 48 nedelja.

Svi pacijenti su dobijali lek Copegus (1000 ili 1200 mg/dnevno) u kombinaciji sa peginterferonom alfa-2a. Sve 4 grupe su imale period od 24 nedelje praćenja posle završetka terapije.

Na osnovu analiza multiple regresije i izvršene objedinjene analize grupa, koje su imale za cilj procenu uticaja dužine trajanja lečenja i primene indukciono doze, jasno je identifikovano da je dužina terapije u trajanju od 72 nedelje primarna za postizanje stabilnog virusološkog odgovora. Razlike u postizanju stabilnog virusološkog odgovora (SVR) na osnovu dužine trajanja terapije, demografski podaci i najbolji odgovori u odnosu na prethodnu terapiju su prikazani u Tabeli 11.

Tabela 11. Virusološki odgovor (engl. virological response, VR) u 12-oj nedelji i stabilan virusološki odgovor (SVR) kod pacijenata sa virusološkim odgovorom u 12-oj nedelji posle terapije sa lekom Copegus i Peginterferonom alfa-2a, a koji prethodno nisu odgovorili na kombinovanu terapiju sa peginterferonom alfa-2b i ribavirinom			
	Copegus 1000/1200 mg & Peginterferon alfa-2a 360/180 ili 180 mikrograma 72 ili 48 nedelja (N = 942) Pacijenti sa VR u nedelji 12^a (N = 876)	Copegus 1000/1200 mg & Peginterferon alfa-2a 360/180 ili 180 mikrograma 72 nedelje (N = 473) SVR kod pacijenata sa VR u nedelji 12^b (N = 100)	Copegus 1000/1200 mg & Peginterferon alfa-2a 360/180 ili 180 mikrograma 48 nedelja (N = 469) SVR kod pacijenata sa VR u nedelji 12^b (N = 57)
Ukupno	18% (157/876)	57% (57/100)	35% (20/57)
Nisko virusno opterećenje	35% (56/159)	63% (22/35)	38% (8/21)
Visoko virusno opterećenje	14% (97/686)	54% (34/63)	32% (11/34)
Genotip 1/4	17% (140/846)	55% (52/94)	35% (16/46)
Nisko virusno opterećenje	35% (54/154)	63% (22/35)	37% (7/19)
Visoko virusno opterećenje	13% (84/663)	52% (30/58)	35% (9/26)
Genotip 2/3	58% (15/26)	(4/5)	(3/10)
Nisko virusno opterećenje	(2/5)	—	(1/2)
Visoko virusno opterećenje	(11/19)	(3/4)	(1/7)
Ciroza			
Ciroza	8% (19/239)	(6/13)	(3/6)
Bez ciroze	22% (137/633)	59% (51/87)	34% (17/50)
Najbolji odgovor tokom prethodne terapije			
smanjenje HCV RNK $\geq 2\log_{10}$	28% (34/121)	68% (15/22)	(6/12)
smanjenje HCV RNK $< 2\log_{10}$	12% (39/323)	64% (16/25)	(5/14)
Nedostaje najbolji prethodni odgovor	19% (84/432)	49% (26/53)	29% (9/31)

Visoko virusno opterećenje = > 800000 i.j./mL, nisko virusno opterećenje = ≤ 800000 i.j./mL

^aZa pacijente koji su postigli virusnu supresiju (nedetektabilna HCV RNK, < 50 i.j./mL) u nedelji 12, smatra se da imaju virusološki odgovor u nedelji 12. Pacijenti kojima nedostaju HCV RNK rezultati u nedelji 12 bili su isključeni iz analize.

^bZa pacijente koji su postigli virusnu supresiju u nedelji 12 ali im nedostaju rezultati HCV RNK na kraju perioda praćenja, smatra se da nisu odgovorili na terapiju.

U studiji HALT-C, pacijenti sa hroničnim hepatitisom C i uznapredovalom fibrozom ili cirozom, koji nisu odgovorili na prethodnu terapiju sa interferonom alfa ili pegilovanim interferonom alfa, kao monoterapija ili u kombinaciji sa ribavirinom, su lečeni sa peginterferonom alfa-2a 180 mikrograma/nedeljno u kombinaciji sa lekom Copegus 1000/1200 mg dnevno. Pacijenti koji su postigli nedetektabilan nivo HCV RNK posle 20 nedelja ostali su na kombinovanoj terapiji peginterferonom alfa-2a i lekom Copegus, u ukupnom trajanju od 48 nedelja, a posle završetka terapije. Verovatnoća postizanja stabilnog virusološkog odgovora je varirala u zavisnosti od prethodnog režima terapije (videti Tabelu 12).

Tabela 12. Stabilan virusološki odgovor u HALT-C u odnosu na prethodni režim terapije u populaciji pacijenata koji nisu odgovorili na prethodnu terapiju	
Prethodna terapija	Copegus 1000/1200 mg & Peginterferon alfa-2a 180 mikrograma 48 nedelja
Interferon	27% (70/255)
Pegilovani interferon	34% (13/38)
Interferon plus ribavirin	13% (90/692)
Pegilovani interferon plus ribavirin	11% (7/61)

HCV pacijenti sa normalnim ALT

U studiji NR16071, HCV pacijenti sa normalnim ALT randomizovani su u grupe tako da primaju po 180 mikrograma nedeljno peginterferona alfa-2a uz dozu leka Copegus od 800 mg dnevno tokom 24 ili 48 nedelja, posle čega je sledio period praćenja od 24 nedelje bez terapije ili su raspoređeni u kontrolnu grupu bez terapije tokom 72 nedelje. Stabilni virusološki odgovori zabeleženi u terapijskim grupama ove studije bili su slični odgovarajućim terapijskim grupama iz studije NV15942.

Deca i adolescenti

U akademskoj studiji CHIPS (engl. *Chronic Hepatitis C International Paediatric Study*), 65 dece i adolescenata (6-18 godina) sa hroničnim hepatitisom C lečeni su peginterferonom alfa-2a u dozi od 100 mikrograma/m² supkutano jednom nedeljno i lekom Copegus u dozi 15 mg/dan, tokom 24 nedelje (genotipovi 2 i 3) ili 48 nedelja (svi ostali genotipovi). Preliminarni i ograničeni podaci o bezbednosti nisu pokazali očigledno odstupanje od poznatog bezbednosnog profila, ali nije zabeležen potencijalni uticaj na rast. Rezultati o efikasnosti su bili slični kao kod odraslih.

Pacijenti sa HIV/HCV koinfekcijom

Virusološki odgovori pacijenata koji su lečeni kombinovanom terapijom peginterferonom alfa-2a i lekom Copegus u zavisnosti od genotipa i virusnog opterećenja pre terapije za pacijente sa HIV/HCV koinfekcijom prikazani su u Tabeli 13.

Tabela 13. Stabilan virusološki odgovor nakon primene kombinovane terapije lekom Copegus i peginterferonom alfa-2a kod pacijenata sa HIV-HCV koinfekcijom, u odnosu na genotip i virusno opterećenje pre lečenja			
	Studija NR15961		
	Interferon alfa-2a 3MIU & Copegus 800mg	Peginterferon alfa-2a 180 mikrograma & Placebo	Peginterferon alfa-2a 180 mikrograma &

	48 nedelja	48 nedelja	Copegus 800 mg 48 nedelja
Svi pacijenti	12%(33/285)*	20%(58/286)*	40%(116/289)*
Genotip 1	7%(12/171)	14%(24/175)	29%(51/176)
Nisko virusno opterećenje	19%(8/42)	38%(17/45)	61%(28/46)
Visoko virusno opterećenje	3%(4/129)	5%(7/130)	18%(23/130)
Genotip 2/3	20%(18/89)	36%(32/90)	62%(59/95)
Nisko virusno opterećenje	27%(8/30)	38%(9/24)	61%(17/28)
Visoko virusno opterećenje	17%(10/59)	35%(23/66)	63%(42/67)

Nisko virusno opterećenje= \leq 800000 i.j./ mL; Visoko virusno opterećenje= \geq 800000 i.j./mL

*peginterferon alfa-2a 180 mikrograma Copegus 800 mg prema Interferon alfa-2a 3MIU + Copegusa 800 mg: *Odds Ratio* (95% CI) = 5,40 (3,42 do 8,54), p vrednost (stratifikovani Kohran-Mantel-Henzel test) = $<0,0001$

* peginterferon alfa-2a 180 mikrograma Copegus 800 mg prema peginterferon alfa-2a 180 mikrograma: *Odds Ratio* (95% CI) = 2,89 (1,93 do 4,32), p vrednost (stratifikovani Kohran-Mantel-Henzel test) = $<0,0001$

*interferon alfa-2a 3MIU Copegus 800 mg prema peginterferon alfa-2a 180 mikrograma; *Odds Ratio* (95% CI) = 0,53 (0,33 do 0,85), p vrednost (stratifikovani Kohran-Mantel-Henzel test) = $<0,0084$

Subsekvencijalna studija (NV18209) rađena kod pacijenta sa koinfekcijom HIV/HCV i genotipom 1, poredila je efikasnost terapije peginterferona alfa-2a 180 mikrograma/dnevno i leka Copegus 800 mg ili 1000 mg (<70 kg)/1200 mg (<75 kg) dnevno tokom 48 nedelja. Studijom nisu pokazane razlike u efikasnosti među grupama. Bezbednosni profil u obe grupe sa različitim dozama leka Copegus je bio u okvirima poznatog bezbednosnog profila bez velike razlike, izuzev blagog porasta anemije u grupi sa velikim dozama leka Copegus.

Ribavirin u kombinaciji sa interferonom alfa-2a

Terapijska efikasnost interferona alfa-2a samog i u kombinaciji sa oralnim ribavirinom upoređena je u kliničkim studijama kod prethodno nelečenih pacijenata i onih koji su recidivirali koji su imali virusološki, biohemijski i histološki dokumentovani hronični hepatitis C. Šest meseci po okončanju terapije, procenjivani su stabilni biohemijski i virusološki odgovori kao i histološko poboljšanje.

Statistički signifikantni 10-ostruki porast (sa 4% na 43%; $p<0,01$) kod stabilnog virusološkog i biohemijskog odgovora zabeležen je kod pacijenata koji su recidivirali (M23136; N=99). Povoljni profil kombinovane terapije oslikava se i u stopama odgovora u odnosu na HCV genotip ili virusno opterećenje pre početka terapije. U terapijskim grupama sa monoterapijom i sa kombinovanom terapijom zabeležene su sledeće stope stabilnog odgovora kod pacijenata sa genotipom 1 HCV: 28% prema 0%, a za non-1-genotip: 58% prema 8%. Kombinovanom terapijom je postignuto veće histološko poboljšanje. U maloj objavljenoj studiji koja je ispitivala primenu interferona alfa-2a (3MIU 3 puta nedeljno) kao monoterapija ili u kombinaciji sa ribavirinom kod 40 prethodno nelečenih pacijenata, postignuti su povoljni rezultati koji idu u prilog kombinovanoj terapiji (monoterapija u odnosu na kombinovanu, monoterapija prema kombinaciji: 6% prema 48%; $p<0,04$).

5.2. Farmakokinetički podaci

Ribavirin se resorbuje brzo posle oralne primene pojedinačne doze leka Copegus (medijana T_{max} = 1-2 sata). Srednje terminalno fazno poluvreme eliminacije ribavirina nakon primene pojedinačne doze leka Copegus kreće se u rasponu od 140 do 160 sati. Podaci o ribavirinu objavljeni u literaturi pokazuju opsežnu resorpciju gde se oko 10% radioaktivno obeležene doze izlučuje fecesom. Međutim, apsolutna biološka raspoloživost iznosi otprilike 45% - 65% i ona je po svoj prilici posledica metabolizma prvog prolaza. Postoji linearni odnos između doze i PIK_{if} po pojedinačnoj dozi od 200 – 1200 mg ribavirina. Srednji oralni klirens ribavirina po pojedinačnoj dozi od 600 mg leka Copegus kreće se u rasponu od 22 do 29 litara/sat. Volumen distribucije je približno 4500 litara nakon primene leka Copegus. Ribavirin se ne vezuje za proteine plazme.

Pokazano je da ribavirin proizvodi visoke inter- i intraindividualne farmakokinetičke varijacije nakon pojedinačnih oralnih doza leka Copegus (intraindividualna varijabilnost od $\leq 25\%$ za PIK i C_{\max}), što može biti posledica opsežnog metabolizma prvog prolaza i transfera u krvne odeljke i izvan njih.

Transport ribavirina u odeljke izvan plazme najdetaljnije je izučavan na crvenim krvnim zrnima, i identifikovano je da se odvija prvenstveno preko jednog ekvibrativnog nukleozidnog transportera tipa e_s . Ovaj tip transportera je prisutan na praktično svim tipovima ćelija i može da objasni visoki volumen distribucije ribavirina. Odnos koncentracije ribavirina u celoj krvi prema koncentraciji u plazmi je otprilike 60:1. Višak ribavirina u celoj krvi postoji jer su sekvstrirani nukleotidi ribavirina u eritrocitima.

Ribavirin ima dva metabolička puta: 1) put reverzibilne fosforilacije, 2) degradativni put koji uključuje deribozilaciju i hidrolizu amida koji daju triazolni karboksicidni metabolit. Ribavirin i njegovi triazolni karboksiamidi i triazolni karboksicidni metaboliti se izlučuju preko bubrega.

Nakon primene većeg broja doza, ribavirin se nagomilava opsežno u plazmi sa šestostrukim odnosom PIK_{12hr} multiplih doza i pojedinačne doze, na osnovu podataka iz literature. Po oralnom doziranju sa 600 mg dva puta na dan, stanje ravnoteže (engl. *steady-state*) se postiže za otprilike 4 nedelje, sa srednjom koncentracijom u plazmi u stanju ravnoteže približno 2200 nanograma/mL. Po prekidu doziranja, poluvreme eliminacije je bilo oko 300 sati, što verovatno oslikava sporu eliminaciju iz odeljaka izvan plazme.

Dejstvo hrane: Biološka raspoloživost pojedinačne oralne doze od 600 mg leka Copegus bila je povećana kada je lek uziman istovremeno sa obrokom koji ima visok sadržaj masti. Parametri izlaganja ribavirinu, PIK ($0-192h$) i C_{\max} povećali su se za 42%, odnosno za 66% kada je lek Copegus uziman sa veoma masnim doručkom, u poređenju sa vrednostima dobijenim posle uzimanja na prazan stomak. Klinička relevantnost ovih rezultata iz studija sa samo jednom dozom nije poznata. Izlaganje ribavirinu posle višestrukog doziranja kada se uzima sa hranom, bilo je slično kod pacijenata koji su primali peginterferon alfa-2a i Copegus kao i interferon alfa-2a i ribavirin. Da bi se postigle optimalne koncentracije ribavirina u plazmi, preporučuje se da se ribavirin uzima sa hranom.

Bubrežna funkcija: Klirens ribavirina je smanjen kod pacijenata sa klirensom kreatinina ≤ 50 mL/min, uključujući i pacijente sa ESRD na hroničnoj dijalizi, u proseku za 30% u odnosu na vrednosti koje su zabeležene kod pacijenata sa normalnom bubrežnom funkcijom. Na osnovu male studije kod pacijenata sa umerenim ili teškim oštećenjem bubrežne funkcije (klirens kreatinina ≤ 50 mL/min) koji su primali smanjenu dnevnu dozu od 600 mg, odnosno 400 mg leka Copegus, izloženost ribaviru u plazmi (PIK) je bila veća 20-30% u odnosu na pacijente sa normalnom funkcijom bubrega (klirens kreatinina >80 mL/min) koji su primali standardnu dozu leka Copegus. Kod pacijenata sa ESRD na hroničnoj dijalizi koji su primali dnevnu dozu od 200 mg leka Copegus, srednja vrednost koncentracije ribavirina (PIK) je bila oko 20% manja u poređenju sa vrednostima nađenim kod pacijenata sa normalnom bubrežnom funkcijom koji su primali standardnu dnevnu dozu od 1000/1200 mg leka Copegus. Ribavirin se iz plazme uklanja hemodijalizom sa stepenom ekstrakcije od 50% u proseku; međutim, zbog velikog volumena distribucije ribavirina, značajna količina ribavirina se efektno ne uklanja hemodijalizom iz organizma. Povećana stopa neželjenih reakcija je zabeležena kod pacijenata sa umerenim i teškim oštećenjem bubrežne funkcije koji su primenjivali doze leka propisane ovom studijom.

Na osnovu farmakokinetičkog modelinga i simulacija, prilagođavanje doze se preporučuje kod pacijenata sa značajnim oštećenjem funkcije bubrega (videti odeljak 4.2). Ove prilagođene doze se očekuje da omoguće prisustvo ribavirina u plazmi u koncentraciji koja se može porediti sa onim koje se postižu kod pacijenata sa normalnom funkcijom bubrega koji primaju standardne doze leka Copegus. Većina preporučenih doza su dobijene na osnovu farmakokinetičkog modelinga i simulacija i nisu ispitane u kliničkim studijama.

Funkcija jetre: Farmakokinetika pojedinačne doze ribavirina kod pacijenata sa blagim, umerenim ili teškim poremećajem funkcije jetre (*Child-Pugh* klasifikacija A, B ili C) je slična kao i kod normalnih kontrolnih ispitanika.

Primena kod pacijenata starijih od 65 godina: Nije sprovedena specifična procena farmakokinetike kod ispitanika starijeg životnog doba. Međutim, u objavljenim farmakokinetičkim ispitivanjima, starost nije bila ključni faktor u kinetici ribavirina; bubrežna funkcija je bila odlučujući faktor.

Pacijenti mlađi od 18 godina:

Pročitajte Sažetak karakteristika leka za lekove koji se koriste u kombinaciji sa lekom Copegus, za ovu populaciju pacijenata.

Kod pacijenata koji su mlađi od 18 godina nisu rađene farmakokinetičke analize sa lekom Copegus.

Populaciona farmakokinetika: Analiza populacione farmakokinetike sprovedena je korišćenjem vrednosti koncentracije u plazmi iz pet kliničkih ispitivanja. Iako su telesna masa i rasa bile statistički signifikantne varijable u modelu klirensa, samo je dejstvo telesne mase bilo klinički signifikantno. Klirens je rastao kao funkcija telesne mase, i predviđeno je da varira sa 17,7 do 24,8 L/h u rasponu mase od 44 do 155 kg. Klirens kreatinina (čak i kada je bio samo 34 mL/min) nije uticao na klirens ribavirina.

Prenos putem semene tečnosti: Prenos ribavirina putem semene tečnosti je ispitivan. Koncentracija ribavirina u semennoj tečnosti je dva puta veća nego u serumu. Međutim, procenjeno je da sistemska izloženost ženskog partnera ribavirinu nakog seksualnog odnosa sa lečenim pacijentom ostaje veoma ograničena u poređenju sa terapijskim koncentracijama ribavirina u plazmi.

5.3. Pretklinički podaci o bezbednosti leka

Ribavirin je bio embriotoksičan i/ili teratogen na svim životinjskim vrstama kod kojih su sprovedene adekvatne studije, i to u dozama koje su znatno ispod preporučenih kliničkih doza za ljude. Zabeležene su malformacije lobanje, nepca, očiju, vilice, udova, skeleta i gastrointestinalnog trakta. Incidencija i težina teratogenih dejstava povećavala se sa povećanjem doze. Bilo je smanjeno preživljavanje fetusa i potomstva.

U studijama na životinjama, uključujući pse i majmune, eritrociti su bili primarna meta toksičnosti ribavirina. Anemija je nastajala ubrzo po započinjanju doziranja, ali je bila brzo reverzibilna po prekidu terapije. Hipoplastična anemija je zabeležena samo kod pacova pri velikim dozama od 160 mg/kg/dan u subhroničnoj studiji.

Dosledno su beleženi smanjeni broj leukocita i/ili limfocita kada je toksičnost ispitivana ponavljanjem doza ribavirina kod glodara i pasa, a ova pojava je bila prolazna kod majmuna kojima je ribavirin davan u subhroničnoj studiji. Ispitivanja toksičnosti ponovljenih doza kod pacova pokazala su limfoidnu depleciju timusa i/ili oblasti slezine koje su zavisne od timusa (periarteriolarne limfoidne omotač, bela pulpa) i mezenterični limfni čvor. Po ponavljanom doziranju ribavirina kod pasa, primećena je povećana dilatacija/nekroza intestinalne kriptne duodenuma, kao i hronična inflamacija tankog creva i erozija ileuma.

U eksperimentima sa ponovljenim dozama na miševima čiji je cilj bio ispitivanje dejstva ribavirina na testise i spermu, abnormalnosti su se pojavile u spermi životinja u dozama daleko ispod terapijskih doza. Po prekidu terapije, u roku od jednog do dva ciklusa spermatogeneze dolazilo je do potpunog oporavka od ove ribavirinom izazvane testikularne toksičnosti.

Ispitivanja genotoksičnosti su pokazala da ribavirin ima određenu genotoksičnu aktivnost. Ribavirin je bio aktivan u *in vitro* testu transformacije. Genotoksična aktivnost je zabeležena *in vivo* u mikronukleusnom testu kod miševa. Dominantno letalni test kod pacova bio je negativan, što govori da ako kod pacova dođe do mutacije, one se ne prenose muškim gametima. Ribavirin je potencijalno humani karcinogen.

Primena ribavirina i peginterferona alfa-2a u kombinaciji nije dovela ni do kakvih neočekivanih toksičnosti kod majmuna. Glavna promena vezana za ovu terapiju bila je reverzibilna blaga do umerena anemija, a njena težina je bila veća nego da je prouzrokovana bilo kojom od ovih aktivnih supstanci samostalno.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Lista pomoćnih supstanci

Jezgro tablete:

Skrob, preželatinizovan
Natrijum-skrobglikolat (tip A)
Celuloza, mikrokristalna
Skrob, kukuruzni
Magnezijum-stearat

Obloga tablete:

Hipromeloza
Talk
Titan-dioksid (E 171)
Gvožđe(III)-oksid, žuti (E 172)
Gvožđe(III)-oksid, crveni (E 172)
Etilceluloza, vodena disperzija
Triacetin

6.2. Inkompatibilnost

Nije primenjivo.

6.3. Rok upotrebe

4 godine.

6.4. Posebne mere opreza pri čuvanju

Ovaj lek ne zahteva posebne uslove čuvanja.

6.5. Priroda i sadržaj pakovanja

Unutrašnje pakovanje leka je boca od polietilena visoke gustine (HDPE) sa sigurnosnim propilenskim poklopcem sa navojem.

Spoljašnje pakovanje leka je složiva kartonska kutija u kojoj se nalazi boca sa 168 film tableta i Uputstvo za lek.

6.6. Posebne mere opreza pri odlaganju materijala koji treba odbaciti nakon primene leka (i druga uputstva za rukovanje lekom)

Nema specijalnih zahteva.

Svu neiskorišćenu količinu leka ili otpadnog materijala nakon njegove upotrebe treba ukloniti, u skladu sa važećim propisima.

7. NOSILAC DOZVOLE

ROCHE D.O.O. BEOGRAD
Milutina Milankovića 11a
Beograd

8. BROJ(EVI) DOZVOLE(A) ZA STAVLJANJE LEKA U PROMET

Broj poslednje obnove dozvole: 515-01-01427-18-001

9. DATUM PRVE DOZVOLE I DATUM OBNOVE DOZVOLE ZA STAVLJANJE LEKA U PROMET

Datum prve dozvole: 01.07.2003.

Datum poslednje obnove dozvole: 29.05.2019.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA:

Maj, 2019.